

## INFORMATIEBLAD

### DATAMANAGEMENT VOOR KLINISCHE STUDIES

Mei 2015

**KWF Kankerbestrijding heeft als missie: kanker zo snel mogelijk terugdringen en onder controle brengen. We zijn er voor mensen die leven met kanker en de mensen die met hen samenleven. Ons doel is: minder kanker, meer genezing en een betere kwaliteit van leven voor kankerpatiënten.**

#### **Algemeen**

KWF Kankerbestrijding stelt jaarlijks een bedrag ter beschikking ter ondersteuning van het datamanagement ten behoeve van het klinisch toegepast oncologisch onderzoek in Nederland. Voor ondersteuning van het datamanagement komen, onder bepaalde voorwaarden, Nederlandse en internationale studies die zijn goedgekeurd door de Commissie voor Klinische studies van de Wetenschappelijke Raad van KWF Kankerbestrijding in aanmerking.

Naast subsidie voor het datamanagement wordt door KWF Kankerbestrijding subsidie beschikbaar gesteld voor de bijdrage van de trialbureaus aan de coördinatie van de studies en is er de mogelijkheid om aanvullende subsidie aan te vragen voor de inzet van personeel dat is belast met taken ter ondersteuning van de uitvoering van de studie en voor bijkomende kosten.

In dit informatieblad kunt u informatie vinden over het subsidiebeleid en de indienings- en beoordelingsprocedures.

#### **Onderzoeksgebied**

Klinisch toegepast onderzoek naar de ontwikkeling van nieuwe en/of de verbetering van bestaande behandelingsmogelijkheden voor de patiënt met kanker komt onder bepaalde voorwaarden in aanmerking voor financiële ondersteuning. Dit geldt voor projecten voor klinische fase II en fase III studies, die de effectiviteit van nieuwe behandelmethoden voor kankerpatiënten onderzoeken. Ook onderzoek naar kwaliteit van leven in klinische fase II en fase III studies en onderzoek naar ondersteunende of palliatieve zorg kunnen voor ondersteuning in aanmerking komen. Gecombineerde fase I/II studies komen in aanmerking voor subsidie wanneer ze voldoen aan een aantal voorwaarden (zie subsidiebeleid). Fase I studies vallen buiten de subsidieregeling voor klinische studies zoals in dit informatieblad beschreven. Deze subsidieregeling voor klinische studies voorziet niet in de financiering van side-studies. Hiervoor kunnen aanvragen worden ingediend in het kader van de projectfinanciering van KWF Kankerbestrijding of in het kader van de subsidieregeling voor klinisch-gerelateerd onderzoek.

Naast bovengenoemd onderzoek, kan ook observationeel onderzoek (retrospectief en/of prospectief) in aanmerking komen voor financiële ondersteuning binnen deze subsidieregeling. Hierbij kunt u denken aan onderzoek bij speciale doelgroepen die zich moeilijk lenen voor een gerandomiseerde klinische trial (b.v. oudere patiënten).

In geval van observationeel retrospectief onderzoek (of wanneer een onderdeel van het project retrospectief onderzoek betreft) vragen wij u contact met KWF Kankerbestrijding op te nemen om af te stemmen of en hoe u uw voorstel het beste in kunt dienen.

#### **International Cancer Research Partnership**

Begin 2009 is KWF Kankerbestrijding toegetreden tot het 'International Cancer Research Partnership' (ICRP). In dit partnerschap is een groot aantal internationale organisaties die kankeronderzoek financieren verenigd, waaronder de American Cancer Society, US National Cancer Institute en Cancer Research UK. De missie van de ICR Partners is om door middel van wereldwijde samenwerking en

strategische coördinatie van onderzoek de resultaten van kankeronderzoek beter ten goede te laten komen aan alle patiënten met kanker.

De ICRP gebruikt een gemeenschappelijke methode van rubriceren – de ‘Common Scientific Outline’ (CSO) en de ‘Disease Site Codes’ (DSC) – waardoor eenvoudig een duidelijk overzicht verkregen kan worden van het kankeronderzoek dat nationaal en internationaal wordt uitgevoerd. Dit overzicht kan worden gebruikt om de inspanningen van de verschillende organisaties beter te coördineren en op elkaar af te stemmen.

### **Patiëntenperspectief**

KWF Kankerbestrijding wil de patiënt meer betrekken bij de inspanningen op het gebied van klinisch wetenschappelijk kankeronderzoek. In het aanvraagformulier is de paragraaf ‘Patiëntenperspectief’ toegevoegd om het klinisch oncologisch onderzoek zo goed mogelijk op de patiënt afstemmen. Door gebruik te maken van specifieke kennis en ervaringen van patiënten beoogt KWF Kankerbestrijding om de onderzoeksopzet op onderdelen ‘patiëntvriendelijker’ te maken.

De projectleider kan patiënten benaderen uit eigen praktijk, via het ziekenhuis of via een van de patiëntenorganisaties. De Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK) fungeert als aanspreekpunt indien de projectleider patiëntenorganisaties wil benaderen. Contactpersoon is Pauline Evers, beleidsmedewerker Levenmetkanker, [p.evers@levenmetkanker-beweging.nl](mailto:p.evers@levenmetkanker-beweging.nl) / 030 - 291 60 93. KWF Kankerbestrijding wil onderzoekers niet verplichten tot het gebruik van het patiëntenperspectief bij de opzet van een studie, echter wel stimuleren.

Een aanvraag voor datamanagement voor een klinische studie wordt door de Wetenschappelijke Raad van de Kankerbestrijding beoordeeld op wetenschappelijke kwaliteit. Vanaf medio september 2011 zullen alle aanvragen voor datamanagement voor een klinische studie ook worden beoordeeld door de ‘Patiëntencommissie Onderzoek’ (PACO), die de studies beoordeelt op patiënten thema’s. De PACO zal haar beoordeling doen op basis van een door de onderzoeker aangeleverde Nederlandstalige lekensamenvatting van het studieprotocol en het Patiënten Informatie Formulier (PIF).

In de PACO zitten (ex)kankerpatiënten met een HBO/WO denkniveau, maar niet noodzakelijkerwijs kennis van medische terminologie en de systematiek van klinische studies. Bij het schrijven van de samenvatting dient hiermee rekening gehouden te worden.

De PACO zal kijken naar het belang van de studie voor de doelgroep, de belasting voor de patiënt die meedoet aan de studie in vergelijking met de standaardbehandeling en de terugkoppeling naar patiënten. Daarnaast zal de PACO de patiënteninformatie (PIF) beoordelen en waar mogelijk aanpassingen/wijzigingen doen.

KWF Kankerbestrijding vraagt aan de projectleider om bij elke aanvraag voor een klinische studie, de samenvatting als bijlage toe te voegen.

### **WAT KAN IK AANVRAGEN?**

#### Datamanagement en trialcoördinatie:

Voor financiële ondersteuning komt het lokale datamanagement, de lokale trialcoördinatie en site monitoring voor patiënten die in Nederland worden opgenomen in aanmerking en het centrale datamanagement en de centrale trialcoördinatie voor de patiënten waarvoor in Nederland de centrale coördinatie van de hele studie wordt gedaan. Het datamanagement en de trialcoördinatie moeten verricht worden door de trialbureaus van de integrale kankercentra, het NKI, het Erasmus MC – Daniel den Hoed, de EORTC, en andere trialbureaus en datacentra die door KWF Kankerbestrijding zijn goedgekeurd.

Het coördinerende datacentrum dient een handtekening te zetten op het aanvraagformulier. Hiermee willen we bewerkstelligen dat het coördinerende datacentrum op de hoogte is van de klinische studie en de taken die ze moeten uitvoeren na goedkeuring van de klinische studie.

Vanaf november 2012 is het mogelijk om een gradatie van de tarieven voor datamanagement en trialcoördinatie aan te vragen indien de hoeveelheid werk binnen een klinische studie daar om vraagt.

#### *Datamanagement*

Het lokale en centrale datamanagement behelst de administratieve ondersteuning van de klinische studie, zoals o.a. het registreren en randomiseren van patiënten, verzamelen en invoeren van gegevens en kwaliteitsbewaking van de uitvoer van de studie. Het centrale datamanagement wordt door het coördinerende datacentrum uitgevoerd.

#### *Trialcoördinatie*

De trialcoördinatie wordt door alle betrokken trialbureaus gezamenlijk verricht en behelst het faciliteren van participatie binnen de participerende ziekenhuizen in Nederland. Het gaat hier o.a. om de volgende werkzaamheden: in overleg met alle betrokkenen een nieuwe studie voorbereiden, bespreken en hiervoor werkdocumenten beschikbaar maken, benaderen van ziekenhuizen over wens tot deelname, ondersteunen bij verkrijgen van benodigde ethische goedkeuringen, controle op uitvoering van de studie, patiënteninformatie verstrekken en bijwerken en betrokkenen informeren over de start, participatie, en verloop van de studie.

#### Aanvullende subsidie

Er kan subsidie worden aangevraagd voor ondersteunende werkzaamheden en bijkomende kosten, zoals statistische ondersteuning, kwaliteit van leven onderzoek, lokale toetsing van de studie, het schrijven van een protocol, het aanstellen van ondersteunend personeel, verzamelen van materiaal zoals PA-reviews en beeldvormende reviews, het opslaan, invriezen en verzenden van materiaal of weefsel en het afnemen, scheiden en opslaan van bloed. Deze subsidie wordt op aanvraag door de Commissie voor Klinische Studies vastgesteld en bij toekenning periodiek uitgekeerd aan het onderzoeksinstituut waar de eerste projectleider is aangesteld tenzij anders vermeld. De hoogte van de subsidie wordt berekend aan de hand van de vastgestelde subsidie per patiënt en het aantal patiënten. De eerste projectleider is verantwoordelijk voor de verdeling van de subsidie voor ondersteunende werkzaamheden onder de betrokkenen.

#### Subsidiehoogte en subsidieduur

De subsidie bedraagt maximaal € 552.300 per studie. De klinische studie kan alleen goedgekeurd worden indien de begroting gespecificeerd in het aanvraagformulier sluitend is. Door de Commissie Klinische studies wordt gezien of de bijdrage door andere partijen consequenties heeft voor de omvang van de KWF-subsidie. Subsidie wordt in beginsel toegekend voor een periode van maximaal vijf jaar. Indien een studie onmogelijk binnen vijf jaar afgerond kan worden, kan bij uitzondering subsidie aangevraagd worden voor een verlenging van maximaal twee jaar. Hiertoe dient in het laatste subsidiejaar een aanvraag ingediend te worden, waarin onder meer de stand van zaken wat betreft de patiënten accrual wordt weergegeven. Indien is afgeweken van het goedgekeurde project, dient aangegeven te worden wat de reden hiervan is en hoe de studie zal worden voortgezet. Dit kan tot gevolg hebben dat de subsidie wordt stopgezet.

#### Tussentijdse evaluatie

De voortgang van de patiënteninclusie wordt één keer per jaar door de Commissie voor Klinische Studies gecontroleerd via het datacentrum/trialbureau.

Een tussentijds evaluatierapport dient achttien (18) maanden na de start van de klinische studie te worden ingediend door de projectleider via het daarvoor beschikbaar gestelde formulier. Indien de studie langer duurt dan vier jaar dient er na zesendertig (36) maanden opnieuw een tussentijdse evaluatie ingediend te worden.

De tussentijdse evaluatie wordt ingediend met het hiervoor beschikbare formulier 'Tussentijdse Evaluatie klinische studie'.

Dit formulier kunt u downloaden van onze [website](#). De volledig ingevulde en ondertekende tussentijdse evaluatie stuurt u per e-mail naar [bestedingen@kwf.nl](mailto:bestedingen@kwf.nl).

Indien de inclusie ernstig achterblijft bij de verwachte inclusie, kan besloten worden om de subsidie stop te zetten. Een studie moet binnen één jaar na goedkeuring zijn gestart. De startdatum van de studie is de datum dat de studie open gaat voor inclusie van patiënten.

#### Gecombineerde fase I/II studies

Gecombineerde fase I/II studies dienen aan de volgende voorwaarden te voldoen:

##### Algemeen:

- In één protocol en één CRF is er sprake van een gecombineerde fase I/II studie.
- Het te bestuderen middel c.q. de te bestuderen middelen is/zijn reeds geregistreerd voor de behandeling van een vorm van kanker.
- De studie waarbij fase I doorloopt naar fase II betreft één tumortype.

##### Datamanagement:

- Monitoring vindt niet of beperkt plaats, maximaal 1 bezoek per site. Monitorplan dient aangeleverd te worden bij verzoek subsidie.
- Termijn waarbinnen de data dient te worden aangeleverd is duidelijk aangegeven en is periodiek in plaats van continu.
- Beperkt aantal sites voor het fase I deel van de studie.
- Maximaal aantal patiënten voor het fase I deel van de studie.
- De werklast van het CRF is gelijk aan een gemiddelde fase III studie.
- Uitgebreide kinetiek gegevens worden niet door de datamanager via het CRF verzameld.

#### Publicatie projectgegevens

Indien een project voor financiering in aanmerking komt, wordt van de projectleiders verwacht dat zij akkoord gaan met publicatie van projectgegevens<sup>1</sup> op de website van KWF Kankerbestrijding, op internationale kankeronderzoek websites, waaronder de website 'International Cancer Research Partnership' ([www.icrpartnership.org](http://www.icrpartnership.org)), in het jaarverslag en andere publicaties van KWF Kankerbestrijding.

#### **Projectleiding**

De projectleiders hebben de verantwoordelijkheid voor de continuïteit van de studie en beschikken over ruime onderzoekservaring op het betreffende onderzoeksgebied.

#### **HOE DIEN IK EEN AANVRAAG IN?**

In 2015 kunnen aanvragen ingediend worden uiterlijk 7 april 2015 en 22 september 2015. Aanvragen dienen het volgende te omvatten:

- een volledig ingevuld, ondertekend projectaanvraagformulier klinische studies. NB. voor observationeel onderzoek zullen niet alle vragen in het formulier van toepassing zijn. Wij vragen u dit aan te geven door in te vullen: "betreft observationele studie"
- het project (studieprotocol), opgesteld volgens de richtlijnen in dit informatieblad
- de te gebruiken Case Report Forms (zie voorwaarden e-CRF op pagina 18).

---

<sup>1</sup> Onder projectgegevens vallen de titel van het project, de naam van de projectleider(s), het onderzoeksinstituut waar het project wordt uitgevoerd en de Nederlandse en Engelse samenvattingen, zoals ingevuld in de projectaanvraag.

- Patiënten Informatie Formulier (PIF)
- Nederlandse lekensamenvatting van het studieprotocol

De complete aanvraag dient digitaal (per e-mail) verstuurd te worden naar: [bestedingen@kwf.nl](mailto:bestedingen@kwf.nl). De aanvraag dient als 1 PDF file (opgeslagen, NIET ingescand) met bladwijzers aangeleverd te worden. Eventuele begeleidende brieven kunnen aan de e-mail worden toegevoegd. De eerste projectleider krijgt in de regel binnen twee maanden na bovengenoemde data bericht.

### **Herstelprocedure**

Project aanvragen worden door KWF Kankerbestrijding na ontvangst zowel inhoudelijk als op kwaliteit gecontroleerd. Indien de aanvraag op één of meerdere van bovenstaande punten afwijkt dan krijgt de projectleider eenmalig de gelegenheid om deze fout(en) te herstellen. Hiertoe ontvangt de eerste projectleider een bericht van KWF Kankerbestrijding (e-mail) met de in de aanvraag geconstateerde fout(en) en de vraag om dit binnen 24 uur, op een door KWF Kankerbestrijding gespecificeerd tijdstip, te herstellen. Het is in deze procedure niet toegestaan meer in de aanvraag te wijzigen dan de aan de onderzoekers opgegeven geconstateerde fout(en).

KWF Kankerbestrijding neemt een projectaanvraag niet in behandeling indien deze na de deadline wordt ingediend, na herstelprocedure geconstateerde fout(en) onvoldoende zijn hersteld of wanneer de begroting niet voldoet aan de algemene subsidievoorwaarden. Dit besluit is bindend en het is niet mogelijk om op dit besluit bezwaar op aan te tekenen.

### **Beoordelingsprocedure**

Projecten, inclusief CRFs, worden beoordeeld door de Wetenschappelijke Raad (WR) van KWF Kankerbestrijding op wetenschappelijke kwaliteit, maar ook op uitvoerbaarheid, methodologie, haalbaarheid en belang voor KWF Kankerbestrijding. Indien gewenst kan de Commissie voor Klinische Studies het oordeel van externe deskundigen op het betreffende onderzoeksgebied bij haar beoordeling betrekken. Naast de inhoudelijke beoordeling wordt er ook gekeken naar de financiële inbedding van het project. Projecten zonder externe financiering krijgen prioriteit t.o.v. studies die zijn ondersteund door bijvoorbeeld de farmaceutische industrie. Eventuele bezwaren tegen een advies van de Commissie voor Klinische Studies kunnen, binnen zes (6) weken na bekendmaking, per e-mail bij Team Bestedingen ([bestedingen@kwf.nl](mailto:bestedingen@kwf.nl)) worden ingediend. Het ingediende bezwaarschrift moet ondertekend zijn!

### **Herindiening van projecten met een R-advies**

Projecten met een R-advies kunnen na aanpassing aan en verwerking van de commentaren van referenten en het advies van de WR, opnieuw per e-mail bij Team Bestedingen ([bestedingen@kwf.nl](mailto:bestedingen@kwf.nl)) worden ingediend. Wij vragen u specifiek te letten op de volgende zaken:

- Aanvragen dienen door alle projectleiders digitaal te worden ondertekend;
- Uw reactie op de commentaren van referenten en het advies van de WR dient u als begeleidende brief per e-mail mee te sturen met uw herziene aanvraag;
- Vermeld in de begeleidende brief het projectnummer en de titel van uw project;

Een herindiening van een project met een B1-, B2- of C-advies wordt behandeld als een nieuwe aanvraag. De deadlines voor herindieningen is hetzelfde als de deadline voor een nieuwe aanvraag.

### **Eindverslag**

Direct na beëindiging van de patiëntenintake van een studie dient de projectleider Team Bestedingen hier schriftelijk van op de hoogte te brengen. Hierbij dient men aan te geven hoeveel patiënten er in Nederland zijn geïncludeerd. Bovendien dient binnen één jaar na afloop van de studie (patiëntenintake) een eindverslag te worden ingediend, met het hiervoor beschikbare formulier 'Eindverslag klinische studie'.

Dit formulier kunt u downloaden van onze [website](#). Het volledig ingevulde ondertekende eindverslag inclusief bijlagen stuurt u per e-mail naar: [bestedingen@kwf.nl](mailto:bestedingen@kwf.nl).

De eindverslagen worden gebruikt voor de evaluatie van de resultaten van het door KWF Kankerbestrijding ondersteund klinisch toegepast onderzoek. Beoordeling vindt plaats door de Commissie Klinische Studies.

**Vragen?**

Mocht u na het lezen van deze informatie nog inhoudelijke vragen hebben over deze subsidievorm of het aanvraagformulier, dan kunt u contact opnemen met Team Bestedingen, T (020) 570 04 50, [bestedingen@kwf.nl](mailto:bestedingen@kwf.nl).

## Toelichting bij de vragen van het Projectaanvraagformulier

De richtlijnen voor het invullen van het projectaanvraagformulier dienen strikt opgevolgd te worden. Het niet correct of onvolledig invullen van het aanvraagformulier kan er toe leiden dat de beoordelingsprocedure wordt vertraagd, dan wel dat de aanvraag niet in behandeling wordt genomen.

Indien u bij een vraag onvoldoende ruimte ter beschikking heeft om deze te beantwoorden dan kan een bijlage worden toegevoegd. Graag duidelijk aangeven om welke vraag het gaat.

**Projectnummer:** Wordt door KWF Kankerbestrijding ingevuld.

**Vraag 1** De projectleiders hebben de verantwoording voor de continuïteit van het project. Bij deze vraag dienen de gevraagde gegevens van de projectleiders te worden vermeld. Er kunnen maximaal drie projectleiders worden opgegeven.

**Vraag 2** Graag een zo kort en zo specifiek mogelijke titel, met vermelding van het type studie (zoals bv gecombineerde fase I/II, fase II feasibility, fase II, fase III, diagnostische vraagstelling, supportive care, RCT, observationele studies, prospectief, retrospectief) maximaal vijf trefwoorden, ICRP classificatie van het soort onderzoek en type kanker (zie bijlage 1).

De codenummers die het meest betrekking hebben op uw project moeten bij vraag 2 worden ingevuld (maximaal twee CSO codes en maximaal 12 DSC's). Volgens de regels van het ICR Partnership kan het zijn dat KWF Kankerbestrijding bij de uiteindelijke rubricering van uw project afwijkt van de door u opgegeven codes.

**Vraag 3** Geef hier een voor leken begrijpelijke samenvatting in het *Nederlands*. De samenvatting mag maximaal ½ A4 beslaan. Deze samenvatting is bedoeld voor publicaties naar o.a. donateurs.

**Vraag 4** Geef hier een samenvatting in het *Engels*. De samenvatting mag maximaal ½ A4 beslaan. Deze samenvatting zal worden opgenomen in de research database op de website van KWF Kankerbestrijding. Indien het project voor financiering in aanmerking komt zal, naast publicatie op de website van KWF Kankerbestrijding, zowel de Engelse als de Nederlandse samenvatting worden opgenomen in de internationale onderzoeksdatabase van het 'International Cancer Research Partnership' (<https://www.icrpartnership.org>).

**Vraag 5** Bij vraag 5 dient informatie gegeven te worden over de haalbaarheid van de patiënten accrual.

**A. Aantal patiënten in Nederland:**

Aangeraden wordt het aantal patiënten in Nederland te baseren op de gegevens van de Nederlandse Kankerregistratie. Verder dient u aan te geven hoeveel patiënten per jaar voldoen aan inclusie criteria van de klinische studie. Daarnaast dient u aan te geven hoeveel instituten deelnemen aan de klinische studie en per instituut hoeveel patiënten men verwacht in de studie op te kunnen nemen.

**B. Samenwerking met instituten buiten Nederland:**

Indien samengewerkt wordt met buitenlandse instellingen, dient bij deze vraag aangegeven te worden hoeveel buitenlandse instituten deelnemen aan de klinische studie en voor elk afzonderlijk instituut dat deelneemt aan de studie aan te geven hoeveel patiënten men in de studie verwacht op te kunnen nemen.

**C. Concurrerende trials:**

Geef hier de titel van de concurrerende trials aan en motiveer in hoeverre er werkelijk sprake is van concurrentie.

**D. Totale patiënten accrual:**

Deze informatie dient gebaseerd te zijn op de antwoorden die op vraag 5a en 5b zijn gegeven. Een studie dient in beginsel binnen vijf jaar afgerond te zijn. Indien er bijzondere omstandigheden zijn waardoor verwacht wordt dat de studie niet in vijf jaar voltooid kan zijn dan dient dit goed onderbouwd te worden. In de tabel dient voor ieder kalenderjaar waarin de studie open zal zijn voor inclusie te worden aangegeven wat het verwachte (geaccumuleerde) aantal patiënten is dat tot en met 31 december in de studie is opgenomen. Op basis van deze tabel controleert de Commissie voor Klinische Studies één keer per jaar de voortgang van de patiënten inclusie. Indien de inclusie ernstig achterblijft bij de verwachte inclusie, kan besloten worden om de subsidie stop te zetten. Er is sprake van een ernstig achterblijvende patiënten inclusie als bij een fase II studie na 1 jaar en bij een fase III studie na 2 jaar de inclusie minder dan 50% van de verwachte inclusie bedraagt.

#### **E. Patiënten Informatie Formulier (PIF)**

KWF Kankerbestrijding wil in het kader van de haalbaarheid van klinische studies de leesbaarheid van de Patiënten Informatie Formulieren (PIF) vergroten. Vanaf november 2012 dient de PIF die meegestuurd wordt met de aanvraag opgesteld te worden volgens een template van de CCMO of de lokale METC.

Hier dient te worden aangegeven of de PIF is opgesteld volgens een template van de CCMO of de lokale METC. Verder dient aangegeven te worden in hoeverre de leesbaarheid van de PIF is gecontroleerd aan de hand van een checklist en/of input van patiënten.

#### **F. Patiënten perspectief studie opzet:**

Hier dient te worden aangegeven in hoeverre patiënten betrokken zijn geweest bij de studieopzet. Formuleer wat de input van patiënten was en hoe deze verwerkt is in de opzet.

Geef aan of er contact is geweest met patiënten of patiëntenverenigingen bij de opzet van de studie en met wie er contact is geweest. Indien er geen contact is gezocht met patiënten of patiëntenverenigingen geef dan aan waarom hier niet voor gekozen is.

Geef aan wat de doelgroep aan de klinische studie heeft, welke wens of behoefte van patiënten wordt met deze studie onderzocht.

Indien patiënten input geleverd hebben op de studieopzet, formuleer hier op welke manier en welke onderdelen en of deze input is verwerkt in de studieopzet.

Informatie over patiëntenperspectief dat niet geplaatst kon worden bij de eerdere vragen en relevant wordt geacht voor de studie kunnen worden geplaatst bij opmerkingen.

#### **G. Nederlandse lekensamenvatting van het studieprotocol**

Vanaf medio september 2011 zullen alle aanvragen voor datamanagement voor een klinische studie worden beoordeeld op wetenschappelijke kwaliteit en patiënten thema's.

Een aanvraag voor datamanagement voor een klinische studie wordt door de Wetenschappelijke Raad van de Kankerbestrijding beoordeeld op wetenschappelijke kwaliteit. Vanaf medio september 2011 zullen alle aanvragen voor datamanagement voor een klinische studie ook worden beoordeeld door de 'Patiëntencommissie Onderzoek (PACO)', die de studies beoordeelt op patiënten thema's. De PACO zal haar beoordeling doen op basis van een door de onderzoeker aangeleverde Nederlandstalige lekensamenvatting van het studieprotocol en het Patiënten Informatie Formulier (PIF). De PACO kijkt naar het belang van de studie voor de doelgroep, de belasting voor de patiënt die meedoet aan de studie in vergelijking met de standaardbehandeling en de outcome van de studie (eindpunten en terugkoppeling naar patiënten). Daarnaast zal de PACO de patiënteninformatie (PIF) beoordelen en waar nodig aanpassingen en/of wijzigingen aangeven.

Bij het schrijven van de samenvatting dient de onderzoeker er rekening mee te houden dat in de PACO (ex)kankerpatiënten met een HBO/WO denkniveau zitten, maar die niet noodzakelijkerwijs kennis van medische terminologie en de systematiek van klinische studies hebben.



De samenvatting dient geheel in het Nederlands geschreven te worden en alle onderstaande onderdelen te bevatten:

1. Nederlandse studietitel
2. Kankersoort
3. Doel van de studie (max. 50 woorden)
4. Relevantie van de studie (max. 200 woorden)  
Geef aan waarom de studie relevant is voor patiënten. Neem hierin de achtergrond mee: eerdere relevante onderzoeksresultaten (uit de literatuur), de plek van deze studie ten opzichte van de dagelijkse praktijk en/of andere experimentele therapieën in deze indicatie. Wat zijn de implicaties van een positieve uitkomst van het onderzoek voor toekomstige patiënten.
5. Fase studie
6. Loting (ja/nee)
7. Aantal patiënten nodig voor de studie per behandelarm
8. Voorwaarden om deel te nemen (populatie)  
Noem hier alle in- en exclusiecriteria.
9. Studieopzet (schematisch)\*  
Geef hierbij een schematische voorstelling van de behandeling per patiënt inclusief de follow-up tijd (in beide armen). Geef voor elke arm de totale behandelingsduur voor een patiënt weer.  
Denk in het schema ook aan:
  - start /stop weken
  - controles na behandeling (termijn)
  - (lange termijn) follow up voor bijwerkingen
10. Studie-eindpunten (primaïr en secundair)  
Denk zowel aan effect, veiligheid, kwaliteit van leven, bijdrage aan zorg (hoe wordt het gemeten en hoe geëvalueerd).
11. Bijwerkingen  
Specificeer per middel welke (lange termijn) bijwerkingen kunnen optreden tijdens de studie. Geef aan of de bijwerkingen worden gemonitord en hoe lang de follow-up duurt. Belangrijk is om aan te geven of de patiënten in studieverband terug moeten komen voor follow up van lange termijn bijwerkingen.
12. Belasting en risico voor de patiënt in zowel de experimentele arm als de standaard arm.  
Gaat de behandeling gepaard met opname, dagbehandeling / poliklinisch of thuisbehandeling?  
Hoe worden middelen toegediend (doseringroute, frequentie per dag/week en hoe lang duurt de behandeling)?  
Hoe vaak moet patiënt terugkomen voor extra onderzoek en waar bestaat dat uit (beeldvormende diagnostiek, bloedmonsters, biopten etc.)?
13. Deelnemende ziekenhuizen
14. Studietoelators
15. Initiatiefnemers / sponsor  
Noem hier ook de andere sponsors (anders dan KWF Kankerbestrijding). Denk hierbij niet alleen aan financiële sponsoring maar ook aan een gratis geneesmiddel of een adviserende rol bij het schrijven van het protocol.
16. Wat is de duur van de hele studie?  
De tijdsduur van first-patient-in tot last-patient-out
17. Hoe worden de resultaten teruggekoppeld aan de patiënten?

#### Vraag 6

Bij deze vraag dient aangegeven te worden of voor de studie of onderdelen ervan ook bij de industrie of een andere instantie financiering is verkregen of aangevraagd. Indien dit het geval is, kunt u bij **a** en **b** aangeven om welke instantie(s) het gaat. Tevens dient dan

het codenummer en de titel van de elders ingediende studie vermeld te worden en indien het een bijdrage van de industrie betreft, dient de hoogte van de bijdrage en de verplichtingen die zijn aangegaan met de industriële partner, eventueel in de vorm van een contract, te worden aangegeven en een toelichting op de hele begroting te worden bijgevoegd. Indien u in een later stadium besluit de aanvraag bij een externe financier in te dienen, dan moet u afdeling Doelbesteding hiervan terstond in kennis stellen.

#### Vraag 7

Bij deze vraag dient te worden aangegeven:

A) hoe de begroting van de studie eruit ziet. De begrote uitgaven en begrote inkomsten dienen aangegeven te worden. Indien de begroting niet sluitend is, dient de projectleider aan te geven waar de aanvullende financiering vandaan komt.

B) welke subsidie wordt aangevraagd. Er kan geen subsidie worden gevraagd voor de uitvoering van side-studies. N.B. de subsidie voor ondersteuning van het datamanagement en de trialcoördinatie wordt direct afgerekend met de betreffende trialbureaus; de subsidie voor de overige posten wordt afgerekend met het instituut van de projectleider tenzij anders aangegeven.

**LET OP:** De subsidie bedraagt maximaal € 552.300 per studie.

Vanaf november 2012 is het mogelijk om in uitzonderlijke gevallen af te wijken van het standaard tarief (100%) voor datamanagement. Een gradatie in de tarieven van 50%, 70%, 120% en 150% van het standaard tarief kan door de projectleider worden aangevraagd indien de werkzaamheden binnen een klinische studie daar om vragen. Er dient hiervoor een argumentatie meegestuurd te worden.

#### **Bijdrage KWF Kankerbestrijding voor datamanagement en trialcoördinatie voor projecten ingediend in 2015 weergegeven in bedrag per patiënt**

	50%	70%	Standaard tarief (100%)	120%	150%	
Lokaal datamanagement	€ 336	€ 470	€ 672	€ 806	€ 1008	alleen voor Nederlandse patiënten
Lokale trialcoördinatie	€ 47	€ 65	€ 93	€ 112	€ 140	alleen voor Nederlandse patiënten
Centraal datamanagement	€ 166	€ 232	€ 332	€ 398	€ 498	voor alle patiënten
Centrale trialcoördinatie	€ 23	€ 32	€ 46	€ 55	€ 69	voor alle patiënten
Site monitoring	€ 76	€ 106	€ 152	€ 182	€ 228	alleen voor Nederlandse patiënten

Er dient een bijlage aangeleverd te worden waarin het aangevraagde tarief verantwoord wordt ten aanzien van de hoeveelheid werk die nodig is om de gegevens uit de klinische studie te verwerken.

**Let op: Bij het opstellen van de begroting moet gebruik gemaakt worden van de aangegeven tarieven**

#### Site monitoring

Klinische studies moeten worden gemonitord om aan de huidige richtlijnen te voldoen en de kwaliteit van de studie te waarborgen. Het vergoeden van site-monitoring door

KWF Kankerbestrijding zal de kwaliteit van de klinische studies ten goede komen. Deze vergoeding is specifiek voor site-monitoring, omdat lokaal en centrale monitoring valt onder de taken van datamanagement. Dit zijn de kosten die gemaakt worden voor de persoon, die de monitoring in het centrum komt doen, omdat de ondersteuning die lokaal en centraal voor de monitoring nodig is valt onder de taken van datamanagement. Verder moet de projectleider in samenspraak met het coördinerend datacentrum aangeven welke datacentra meewerken aan het verwerken van de gegevens van de studie en dat alle betrokken datacentra zullen meewerken voor het aangevraagde tarief.

**Bijdrage KWF Kankerbestrijding voor extra personele kosten voor projecten ingediend in 2015**

Ondersteunend personeel (o.a. Research verpleegkundigen)	€ 38.000 voor 1 fte voor de duur van de studie (max. € 190.000/studie)	Aan te vragen per 0.2 fte. Aanvraag moet zijn voorzien van motivering
Schrijven van een protocol voor multicenter studies	€ 12.500	
Schrijven van een studieprotocol	€ 7.500	

**Bijdrage KWF Kankerbestrijding voor studiegroepen in 2015**

Organisatiekosten	max. € 10.000	Aanvraag moet zijn voorzien van motivering
-------------------	---------------	--

**Bijdrage KWF Kankerbestrijding voor overige posten voor projecten toegekend in 2015 weergegeven in bedrag per patiënt**

Aantal patiënten per project:	0-500	500-1000	1000 of meer
Statistische ondersteuning	€ 60	€ 49	€ 38
Kwaliteit van leven onderzoek	€ 201	€ 201	€ 201
<i>Verzamelen van materiaal:</i>			
PA-reviews	€ 161	€ 161	€ 161
Beeldvormende reviews	€ 161	€ 161	€ 161
<i>Opslaan van materiaal:</i>			
Invriezen, verzenden en/of opslaan weefsel	€ 27	€ 27	€ 27
Bloedafname, scheiden en opslaan	€ 19	€ 19	€ 19
<i>Lokale toetsing:</i>		Totaal	
1 - 10 sites		€ 2500	
10 - 20 sites		€ 5000	
> 20 sites		€ 7000	

Er is een splitsing aangebracht in de personele kosten en materiële kosten:

**Personeel**

Hier kan worden aangegeven welke personele kosten gevraagd worden. Voor ondersteunend personeel dient aangegeven te worden welke taken het ondersteunende personeel uitvoert binnen de klinische studie.

Kwaliteit van leven onderzoek:

Het centrale kwaliteit van leven datamanagement wordt bij toekenning door het coördinerende trialbureau verzorgd. Daarnaast verzamelen de datamanagers de ingevulde kwaliteit van leven vragenlijsten in de participerende ziekenhuizen. Voor de lokale werkzaamheden ten behoeve van het kwaliteit van leven onderzoek kan subsidie worden aangevraagd, hierbij gaat het om werkzaamheden die worden uitgevoerd door bijvoorbeeld research nurses, verpleegkundigen of ander gekwalificeerd personeel. Voorwaarde voor financiering is dat de participerende onderzoekers garant staan voor de benodigde infrastructuur voor een goede uitvoering van het kwaliteit van leven onderzoek. Er wordt alleen subsidie gegeven voor patiënten die in Nederland in de studie geïnccludeerd zijn.

### Studiegroep

KWF Kankerbestrijding verstaat onder een studiegroep: een bestaande of op te richten werkgroep met als doel klinisch kankeronderzoek te initiëren, te verbeteren, af te stemmen en te faciliteren. Een studiegroep streeft naar het bevorderen van de kwaliteit van de diagnose en behandeling van kankerpatiënten op nationaal niveau. Buitenlandse studies die een breed draagvlak binnen Nederland hebben, kunnen ook aan een studiegroep voorgedragen worden. Een studiegroep zal zorg dragen dat de resultaten uit klinische studies worden geïmplementeerd in de behandelingsrichtlijnen. Verder zal een studiegroep zich bezig houden met het interpreteren van richtlijnen volgens welke studies opgezet dienen te worden.

Een studiegroep staat open voor alle onderzoekers die zich bezig houden met de behandeling van een bepaald type kanker. Het multidisciplinaire karakter van een studiegroep wordt benadrukt waardoor vanuit de verschillende behandelingsmodaliteiten studies opgestart kunnen worden. Leden van de studiegroep kunnen o.a. medisch-oncologen, chirurgisch-oncologen, radiotherapeuten, pathologen, radiologen, oncologie verpleegkundigen, en datamanagers zijn.

Een studiegroep zal een aantal malen per jaar vergaderen. Hierbij worden de huishoudelijke zaken besproken en studie initiatieven bediscussieerd. Ook worden de financiële middelen van een studiegroep dusdanig beheerd dat er geen belangenverstremming is als farmaceutische bedrijven ook een financiële bijdrage leveren.

Een studiegroep staat geregistreerd bij de Kamer van Koophandel en blijft bestaan gedurende de loop van de klinische studie.

### Subsidie van KWF Kankerbestrijding

Er zijn twee mogelijkheden om subsidie aan te vragen voor de organisatiekosten van een studiegroep.

1. Startsubsidie: een nieuwe studiegroep of een studiegroep die een slapend bestaan leidt kan een startsubsidie aanvragen (aanvragen via aanvraagformulier startsubsidie)
2. Organisatiekosten: kosten van een bestaande studiegroep die zijn gerelateerd aan een door KWF Kankerbestrijding gefinancierde klinische studie.

Beide mogelijkheden van subsidie moeten zijn voorzien van een verantwoording van de organisatiekosten van de studiegroep.

Een startsubsidie wordt aangevraagd via een apart aanvraagformulier. Een startsubsidie voor een studiegroep bedraagt maximaal €20.000,-. De aanvraag van de startsubsidie kan los van een aanvraag voor datamanagement worden gedaan. De startsubsidie wordt door KWF Kankerbestrijding verstrekt voor het verrichten van onder andere de volgende activiteiten:

- Opzetten van een studiegroep.
- Aanstellen van administratief personeel. Het aantal fte is afhankelijk van de grootte van de studiegroep en kan worden bediscussieerd bij de aanvraag van de startsubsidie.
- Budget voor vergaderingen.
- Opzetten van een website.
- Organiseren van een jaarlijkse wetenschappelijke bijeenkomst.
- Opzetten van een nieuwsbrief over de acties van de studiegroep, een update van de laatste ontwikkelingen op het gebied van het relevante type kanker en de lopende klinische studies.
- Opstellen studie richtlijnen.
- Contact leggen met internationale studiegroepen.
- Opstellen wetenschappelijk beleid.

De startsubsidie voor een studiegroep dekt de volgende kosten niet, omdat hiervoor een bijdrage kan worden aangevraagd bij de aanvraag van een subsidie voor datamanagement voor klinische studies:

- schrijven van een studieprotocol

KWF Kankerbestrijding vergoedt maximaal €10.000,- voor de organisatiekosten van bestaande studiegroepen, die direct toe te rekenen zijn aan een studie. Deze vergoeding kan alleen worden aangevraagd samen met een subsidie aanvraag voor datamanagement. De organisatiekosten bestaan onder andere uit:

- Administratiekosten van een studie
- Budget voor vergaderingen
- Onderhouden van de website
- Coördinatie van een studie (moet niet onder trialcoördinatie pakket vallen)
- Uitgeven van een nieuwsbrief

De vergoeding voor organisatiekosten dekt de volgende kosten niet, omdat hiervoor subsidie kan worden aangevraagd bij de aanvraag van een subsidie voor datamanagement voor klinische studies:

- schrijven van een studieprotocol
- trialcoördinatie

#### Materieel

Hier kan worden aangegeven welke materiële kosten gevraagd worden.

Bij vraag 7c dient de subsidieaanvraag te worden onderbouwd.

**Vraag 8** Bij deze vraag dient aangegeven te worden waar het centrale datamanagement ten behoeve van de studie zal worden uitgevoerd. Afspraken hierover met het betreffende trialbureau/datacentrum dienen van tevoren door de projectleiders zelf gemaakt te worden. Het trialbureau/datacentrum dient voor dat de aanvraag wordt ingediend te zijn goedgekeurd door de Wetenschappelijke Raad van KWF Kankerbestrijding (zie website en informatieblad datacentrum)

**Vraag 9** Bij deze vraag dient aangegeven welke instantie de betaling van het lokale en centrale datamanagement en trialcoördinatie aan de verschillende deelnemende centra zal

uitvoeren. Alvorens tot betaling van subsidie uit te kunnen gaan dient er een contract te worden getekend tussen KWF Kankerbestrijding en deze instantie. De instantie dient jaarlijks een accountantsverklaring te overleggen.

**Vraag 10** Bij deze vraag dient aangegeven welke instantie de betaling van de aanvullende subsidie aan de verschillende deelnemende centra zal uitvoeren. Alvorens tot betaling van subsidie uit te kunnen gaan dient er een contract te worden getekend tussen KWF Kankerbestrijding en deze instantie. De instantie dient jaarlijks een accountantsverklaring te overleggen.

**Vraag 11** Het formulier dient door alle projectleiders en een vertegenwoordiger van het coördinerende of uitvoerende datacentrum ondertekend te worden. Tevens dienen bij deze vraag de namen van de projectleiders te worden vermeld.

## Richtlijnen voor het opstellen van een project

In het project dienen de hiernavolgende paragrafen te worden opgenomen. De aangegeven volgorde is niet bindend. Voor nadere informatie wordt verwezen naar de 'toelichting op de richtlijnen voor het opstellen van een project'.

Indien de studie een fase III onderzoek betreft dient, indien relevant, een kwaliteit van leven eindpunt in de vraagstelling te worden opgenomen. Voor nadere informatie over de voorwaarden en wijze van financiering van het kwaliteit van leven onderzoek wordt naar het informatieblad verwezen (kopjes: kwaliteit van leven onderzoek en subsidiebeleid). In de toelichting bij de richtlijnen voor het opstellen voor een project is aangegeven welke informatie in ieder geval in het project opgenomen dient te worden indien de studie een kwaliteit van leven vraagstelling bevat. Dit kan in een aparte paragraaf over kwaliteit van leven en/of bij de betreffende onderdelen in het project worden verwerkt.

1. Titelpagina
2. Inhoudsopgave
3. Samenvatting
4. Inleiding
5. Doelstelling(en) en eindpunt(en) van de studie
6. Opzet van de studie
7. Schematische weergave studie-opzet
8. Patiëntenselectie
9. Benodigd onderzoek en onderzoeksparameters
10. Behandelings/onderzoeksplan
11. Opzet trial gerelateerd onderzoek (side-studies)
12. Opzet kwaliteit van leven onderzoek
13. Statistische paragraaf
14. Ethische verantwoording
15. Datamanagement, inclusief organisatie gegevensverzameling kwaliteit van leven gedeelte
16. Publicaties
17. Literatuur
18. Bijlagen

## Toelichting bij de richtlijnen voor het opstellen van een project

Bij het opstellen van een project dienen de richtlijnen hiervoor te worden gevolgd. Alle genoemde punten dienen in het project verwerkt te worden. De aangegeven volgorde is echter niet bindend. Indien bepaalde paragrafen niet in het project opgenomen zijn dient dit in een begeleidend schrijven gemotiveerd te worden. Het project mag zowel in het Nederlands als in het Engels geschreven worden.

Het niet correct naleven van deze richtlijnen kan er toe leiden dat de beoordelingsprocedure wordt vertraagd, dan wel dat de aanvraag niet in behandeling wordt genomen.

### Kwaliteit van leven onderzoek

Indien de studie een kwaliteit van leven eindpunt bevat dan dient dit onderdeel goed uitgewerkt te worden (voor voorwaarden en wijze van financiering wordt verwezen naar de kopjes: kwaliteit van leven onderzoek en subsidiebeleid). Informatie over de volgende punten dient in ieder geval in het project te worden opgenomen. Dit kan in een aparte paragraaf over kwaliteit van leven en/of bij de betreffende onderdelen in het project worden verwerkt.

1. Doelstelling(en) en te testen hypothese(n) kwaliteit van leven onderzoek.
2. Een gedetailleerde beschrijving van de opzet van het kwaliteit van leven onderzoek.
3. Patiënten selectie. Als voorwaarde wordt gesteld dat de eerste kwaliteit van leven vragenlijst wordt ingevuld voordat de behandeling wordt gestart.
4. De wijze en organisatie van het verzamelen van kwaliteit van leven gegevens.
5. Te gebruiken meetinstrumenten (welke en waarom).
6. Planning van de metingen. Het verdient voorkeur de kwaliteit van leven metingen samen te laten vallen met de tijdstippen waarop de patiënt de kliniek bezoekt voor een behandeling of controle. De vragenlijst kan dan door het daarmee belaste personeel in het ziekenhuis bij de patiënt geïntroduceerd worden, bijvoorbeeld wanneer de patiënten wachten op hun afspraak met de behandelend arts. Nadat de patiënt de vragenlijst heeft ingevuld kan deze worden gecontroleerd. Eventuele onduidelijkheden of ontbrekende gegevens kunnen vervolgens met de patiënt worden doorgenomen.
7. Definitie evalueerbare patiënt. In het project dient goed beschreven te worden wat verstaan wordt onder een evalueerbare patiënt.
8. Organisatie van het kwaliteit van leven onderzoek. Er moet in het project duidelijk aangegeven worden hoe het kwaliteit van leven onderzoek geregeld is. Binnen alle participerende instellingen dient één persoon aangewezen te worden die verantwoordelijk is voor het verzamelen van kwaliteit van leven gegevens. De studietoördinator is eindverantwoordelijk voor een goede instroom van gegevens. Bij stagnatie spreekt de studietoördinator de betreffende onderzoeker(s) hierop aan.
9. Statistische overwegingen.
10. Informed consent procedure.

**Paragraaf 1** De titelpagina dient in ieder geval te bevatten: titel van de studie onder vermelding van het type studie (zoals bv gecombineerde fase I/II, fase II feasibility, fase II, III, diagnostische vraagstelling, supportive care, RCT, observationele studies, prospectief, retrospectief) en de namen en adressen van de studietoördinator(en). Het maximale aantal karakters voor de titel is 200. Deze informatie moet hetzelfde zijn als de antwoorden op vraag 1 en 2 van het projectaanvraagformulier. Daarnaast dienen de namen van de participanten en instellingen waar zij werkzaam zijn te worden gegeven.

**Paragraaf 3** Hier dient een korte en duidelijke samenvatting van de studie gegeven te worden met de volgende indeling: achtergrond, doelstelling(en), studie opzet, eindpunt(en), patiëntselectie criteria, statistiek, verwachte resultaten en relevantie voor KWF Kankerbestrijding. Hiervoor mag maximaal 1 pagina gebruikt worden.



Voor de duidelijkheid wordt er op gewezen dat deze samenvatting niet bedoeld is ter vervanging van de samenvatting die de studievoordrager opstelt ten behoeve van het medisch dossier.

- Paragraaf 4** De inleiding dient een beschrijving van de stand van zaken (overzicht literatuurgegevens) en van de uitkomsten van voorafgaand onderzoek (pilot studies) welke relevant zijn voor de studie te bevatten.
- Paragraaf 6** Opzet van de studie, bijvoorbeeld: open, enkel/dubbel blind, cross over, randomisatie, stratificatie, enz.
- Paragraaf 8** In deze paragraaf dienen de in- en uitsluitingscriteria vermeld te worden.
- Paragraaf 9** Deze paragraaf beoogt een overzicht te geven van onderzoeken die nodig zijn voordat een patiënt in de studie opgenomen kan worden en van de te onderzoeken parameters tijdens de studie, waaronder de klinische evaluatie, laboratoriumtesten, follow up en criteria voor complete en/of partiële remissie.
- Paragraaf 10** Bij de beschrijving van het behandlungs-/onderzoeksplan, dienen onder meer de aard en duur van de behandeling en/of het onderzoek, de toxiciteit en de dosismodificatie aan de orde te komen.
- Paragraaf 11** Indien subsidie wordt gevraagd voor het verzamelen en bewerken van materialen en gegevens ten behoeve van trial gerelateerd onderzoek dient hier informatie te worden verstrekt over de geplande side-studies.
- Paragraaf 12** Indien de studie een kwaliteit van leven eindpunt bevat, dan dient de opzet van dit onderdeel goed uitgewerkt te worden in het project.
- Paragraaf 13** In de statistische paragraaf dient het primaire eindpunt van de studie, alsmede de statistische analyse methode die gehanteerd zal worden, duidelijk omschreven te worden. Bij de bepaling van de benodigde aantallen patiënten (powerberekening) dient in principe uitgegaan te worden van tweezijdige toetsing. Indien een eenzijdige toets wordt gehanteerd, dient het gebruik hiervan gemotiveerd te worden. Er dient aangegeven te worden hoe het probleem van het multiple toetsen wordt aangepakt, indien er meer dan één eindpunt is, meer dan twee groepen in de onderzoeksoepzet of subgroep analyse gepland is. Indien gebruik gemaakt gaat worden van multivariate methoden bij het bepalen van het behandelingseffect, dient te worden aangegeven welke risicofactoren in de analyse zullen worden betrokken. Tot slot dienen de criteria voor het beëindigen van de studie (stopping rules) en de safety monitoring commissie te worden beschreven.
- Paragraaf 14** Hier dient in ieder geval de informed consent procedure te worden beschreven.
- Paragraaf 15** Deze paragraaf dient informatie te bevatten omtrent de patiëntenregistratie en randomisatie procedures en de procedures voor het verzamelen van gegevens.
- Paragraaf 16** Afspraken met betrekking tot het publiceren van de verkregen gegevens dienen hier vermeld te worden.
- Paragraaf 17** U wordt verzocht de geciteerde referenties volledig te vermelden (inclusief titel).

**Paragraaf 18** Bij het project dient in ieder geval de patiënteninformatie te worden gevoegd. Daarnaast kunnen andere bijlagen worden toegevoegd, zoals (kwaliteit van leven) vragenlijsten, informatie over de staging van de ziekte, een performance status schema of de gradering van bijwerkingen. In ieder geval dienen alle bijlagen te zijn bijgevoegd waar in het project aan wordt gerefereerd.

## Richtlijnen voor het vervaardigen van Case Report Forms

Case Report Forms (CRF) zijn het instrument om alle volgens het project vereiste gegevens per proefpersoon consistent vanuit elk deelnemend centrum te verzamelen. De ervaring leert dat de kwaliteit van de verzamelde data grotendeels afhangt van de kwaliteit van het CRF. Belangrijke aspecten die voor de kwaliteit van de CRF's van toepassing zijn a) dat de CRF's zo veel mogelijk gestandaardiseerd moeten zijn b) dat de hoeveelheid te verzamelen data beperkt moeten worden tot een minimum en c) dat er voldoende tijd wordt ingeruimd voor het ontwerpen van de CRF's.

- a) Standaardisering van onderdelen van het CRF leidt tot verbetering van de kwaliteit. Bijvoorbeeld door het opnemen van een standaard koptekst, met daarin het studienummer, patiënt en centrum identificatie, informatie over tijdstip van invulling, het type CRF en het paginanummer van de CRF, en van een standaard voettekst met datum van invulling en handtekening van verantwoordelijke onderzoeker, adres van centraal datacenter voor retourneren van gecompleteerde CRF's.
- b) De hoeveelheid te verzamelen gegevens zullen grotendeels afhangen van het type studie; men moet echter voor ogen houden dat een overmatige gegevensvraag gemakkelijk leidt tot vermindering van het enthousiasme en een toename van ontbrekende gegevens. Dit resulteert uiteindelijk in een afname in de accrual van nieuwe patiënten.
- c) Het ontwerpen van een goed CRF is een tijdrovend proces en vergt naast goede kennis van de studie en de voor evaluatie benodigde gegevens, ook een ruime tijdsplanning. Een onderschatting van dit proces leidt onvermijdelijk tot een inferieur CRF en daardoor tot inferieure data.

De onderstaande lijst van componenten die in een CRF thuis horen, is bedoeld als leidraad bij het ontwerpen van een nieuwe set CRF. De lijst is niet compleet voor alle projecten. Voor bepaalde projecten zullen specifieke studieformulieren toegevoegd moeten worden en voor andere projecten zullen juist niet alle studieformulieren nodig zijn. CRF's moeten namelijk altijd op maat van het project worden toegesneden en een afspiegeling zijn van de vraagstellingen in het project.

Een aantal basisgegevens is voor alle studies verplicht:

- Patiënt identificatiegegevens
- Alle in- en exclusie criteria, zoals vermeldt in het project
- Alle stratificatie factoren, zoals beschreven in het project
- Alle gegevens om de evaluatie van de studie-eindpunten mogelijk te maken, b.v. overlevingsdata, datum van overlijden, datum response/progressie.
- Therapie gegevens
- Bijwerkingen.

CRF's bestaan uit de volgende soort formulieren:

- Voorblad met daarop alle bij de studie gebruikte formulieren en richtlijnen
- Randomisatie formulier met alle in- en exclusie criteria – is patiënt eligible voor deelname aan de studie; denk aan informed consent.
- On study formulier – vastleggen van relevante uitganggegevens van patiënt bij start studie.
- Treatment formulier - documentatie van therapie, dosering, modificaties en bijbehorende gewicht en lichaamsoppervlakte.
- AE formulier – om alle bijwerkingen gedurende studiebehandeling vast te leggen
- Measurement/Evaluatie formulier – om ziekte beloop vast te leggen
- End of project treatment formulier – om einde projectbehandeling vast te leggen
- Follow-up formulier – om patiënt te vervolgen na einde behandeling
- Serious Adverse Event formulier - om alle adverse events die gedefinieerd zijn als *serious* te rapporteren.

Om de werklast van de datamanagers bij het gebruik van een e-CRF goed te kunnen beoordelen dient een e-CRF als volgt bij de aanvraag te worden aangeleverd:

- Screendump van het e-CRF, waarop ook alle opties van de drop down boxes te zien zijn.
- Specificaties van het eCRF programma/systeem:
  - 1) indien non-webbased: laptop of lokaal installeren?
  - 2) webbased: op welke browsers/OS getest?
  - 3) naam fabrikant/ontwikkelaar
  - 4) gebruiksaanwijzing, die aan de gebruiker geleverd wordt
- Een monitorplan moet worden aangeleverd, indien monitoring van de studie wordt beschreven in het protocol.

## Bijlage : PROJECT CLASSIFICATION by ICRP and Modality

### ICRP Common Scientific Outline (CSO) and Disease Site Codes (DSC)

**CSO code** is the classification tool used by the International Cancer Research (ICR) Partnership. As coding instructions we ask you to decide what the main aim or 'center of gravity' is of the grant proposal. Please apply CSO codes that reflect the overall nature of the project and that are achievable within the lifetime of the grant (no more than 2 CSO allowed per grant proposal). Coding should not include potential or future applications of the research findings. Please visit <https://www.icrpartnership.org/CSO.cfm> for more detailed information. See page 14 for DSC.

<b>Table 1 : Common Scientific Outline</b>	
<b>Biology</b>	
1.1	Normal Functioning
1.2	Cancer Initiation: Alterations in Chromosomes
1.3	Cancer Initiation: Oncogenes and Tumor Suppressor Genes
1.4	Cancer Progression and Metastasis
1.5	Resources and Infrastructure related to biology
<b>Etiology</b>	
2.1	Exogenous Factors in the Origin and Cause of Cancer
2.2	Endogenous Factors in the Origin and Cause of Cancer
2.3	Interactions of Genes and/or Genetic Polymorphisms with Exogenous and/or Endogenous Factors
2.4	Resources and Infrastructure Related to Etiology
<b>Prevention</b>	
3.1	Interventions to Prevent Cancer: Personal Behaviors that Affect Cancer Risk
3.2	Nutritional Science in Cancer Prevention
3.3	Chemoprevention
3.4	Vaccines
3.5	Complementary and Alternative Prevention Approaches
3.6	Resources and Infrastructure Related to Prevention
<b>Early Detection, Diagnosis and Prognosis</b>	
4.1	Technology Development and/or Marker Discovery
4.2	Technology and/or Marker Evaluation with Respect to Fundamental Parameters of Method
4.3	Technology and/or Marker Testing in a Clinical Setting
4.4	Resources and Infrastructure Related to Early Detection, Diagnosis or Prognosis
<b>Treatment</b>	
5.1	Localized Therapies - Discovery and Development
5.2	Localized Therapies - Clinical Applications
5.3	Systemic Therapies - Discovery and Development
5.4	Systemic Therapies - Clinical Applications
5.5	Combinations of Localized and Systemic Therapies
5.6	Complementary and Alternative Treatment Approaches
5.7	Resources and Infrastructure Related to Treatment and the Prevention of Recurrence
<b>Cancer Control, Survivorship and Outcomes Research</b>	
6.1	Patient Care and Survivorship Issues
6.2	Surveillance
6.3	Behavior
6.4	Cost Analyses and Health Care Delivery
6.5	Education and Communication
6.6	End-of-Life Care
6.7	Ethics and Confidentiality in Cancer Research
6.9	Resources and Infrastructure Related to Cancer Control, Survivorship, and Outcomes Research

For coding of the **Disease Site Code (DSC)** we ask you to indicate which Disease Site Code(s) are applicable to the research described in the grant proposal (no more than 12 DSC's allowed per grant)

proposal). For research that is not focused on a particular type of cancer, use the 'not site-specific' category (code 2).

<b>Table 2: Disease Site Codes</b>		
<b>Name</b>	<b>Code</b>	<b>Notes</b>
Adrenocortical Cancer	0	
Anal Cancer	103	
Bladder Cancer	3	
Blood Cancer	67	Use this code for Blood Cancers other than: Hodgkin's Disease (24), Leukemia / Leukaemia (27), Myeloma (30), Non-Hodgkin's Lymphoma (35).
Bone Cancer	4	Includes Osteosarcoma, Malignant Fibrous Histiocytoma, Ewing's sarcoma and all other bone/cartilaginous tumors.
Brain Tumor	6	Includes Chordoma
Breast Cancer	7	
Cardiotoxicity / Heart Cancer	8	
Cervical Cancer	9	
Colon and Rectal Cancer	64	
Ear Cancer	10	
Endometrial Cancer	11	
Esophageal / Oesophageal Cancer	12	
Eye Cancer	13	Not including Retinoblastoma (45)
Gallbladder Cancer	14	
Gastrointestinal Tract	15	Use this code for GI cancers other than: Colon and Rectal (64), Esophageal / Oesophageal (12), Gallbladder (14), Liver (23), Pancreatic (37), Small Intestine (50), Stomach (51).
Genital System, Female	17	Use this code for genital system, female cancers other than: Cervical (9), Endometrial (11), Ovarian (66), Vaginal (57), Vulva (101).
Genital System, Male	19	Use this code for genital system, male cancers other than: Penile (39), Prostate (42), Testicular (52) cancers.
Head and Neck Cancer	21	Use this code for head and neck cancers other than: Laryngeal (26), Nasal Cavity and Paranasal Sinus (31), Oral Cavity and Lip (36), Parathyroid (38), Pharyngeal (61), Salivary Gland (63), and Thyroid (54) cancers.
Heart Cancer / Cardiotoxicity	8	
Hodgkin's Disease	24	
Kaposi's Sarcoma	46	
Kidney Cancer	25	Includes Kidney cancer and Wilm's tumor
Laryngeal Cancer	26	
Leukemia / Leukaemia	27	Including ALL, AML, CLL, CML & Hairy Cell Leukaemia, Myelodysplastic Syndrome and Myeloproliferative disorders
Liver Cancer	23	Including Bile Duct
Lung Cancer	28	Including Mesothelioma
Melanoma	29	
Myeloma	30	Including Multiple Myeloma

*Continued on next page*

Continued from next page

Nasal Cavity and Paranasal Sinus Cancer	31	
Nervous System	33	Use this for nervous system cancers other than: Brain (6), Eye (16), Neuroblastoma (32), Pituitary (40), Primary CNS Lymphoma (104) and Retinoblastoma (45).
Neuroblastoma	32	
Non-Hodgkin's Lymphoma	35	
Not Site-Specific Cancer	2	Includes fundamental research (fluids, secretions, milk lymph, blood components, cell lines and cell fractions, etc.) and research that applies to all types of cancer.
Oesophageal / Esophageal Cancer	12	
Oral Cavity and Lip Cancer	36	
Ovarian Cancer	66	
Pancreatic Cancer	37	
Parathyroid Cancer	38	
Penile Cancer	39	
Pharyngeal Cancer	61	
Pituitary Tumor	40	
Primary CNS Lymphoma	104	
Primary of Unknown Origin	102	
Prostate Cancer	42	
Respiratory System	43	Use this code for respiratory cancers other than: Lung (28), Nasal Cavity & Paranasal Sinus (31) cancers.
Retinoblastoma	45	
Salivary Gland Cancer	63	
Sarcoma (soft tissue)	105	Includes Fibrosarcoma, Rhabdomyosarcoma, Leiomyosarcoma, Liposarcoma, Muscle and other Soft Tissue Sarcoma (but not Ewing's Sarcoma or other bone/cartilaginous tumors (4) of Kaposi's Sarcoma (46)).
Skin Cancer (non-melanoma)	49	
Small Intestine Cancer	50	
Stomach Cancer	51	
Testicular Cancer	52	
Thymoma, Malignant	53	
Thyroid Cancer	54	
Urinary System	55	Use this code for urinary cancers other than: Bladder (3), Kidney or Wilm's tumor (25).
Vaginal Cancer	57	
Vulva Cancer	101	

The **modality classification** is made up of seven different modalities and each modality is divided into different applications and types (see below).

MODALITY							
RISK ASSESSMENT <sup>1</sup>		INTERVENTION <sup>2</sup>					
Supporting tools	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.
	Biomarkers	Imaging	Agents	Immune response modifiers	Interventive devices	Lifestyle	Quality of life/care

<sup>1</sup> Research intended to characterize the cancer-related health status of an individual

<sup>2</sup> Research intended to change the cancer-related health status of an individual via prevention or treatment

For the coding of **Modality (M), application and type of research** we ask you to decide what the main aim or ‘center of gravity’ is of the grant proposal. Please apply the modalities, applications and types that fit the project best. No more than two modalities may be assigned to one grant. The number of applications and types assigned to the grant proposal is unlimited. We ask your attention for 3 more aspect of the modality coding:

- In case more than 2 modalities fit the research choose the two most important and characteristic aspects of the study. Coding should not include potential or future applications of the research findings.
- In case of a clinical trial, the different aspects of the treatment that are studied should be coded as a modality (up to a maximum of 2).
- In case you select “supporting” tool, please describe the tool and its purpose in the application form

MODALITY CLASSIFICATION		
Modality	Application	Type
Biomarkers	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risk assessment/ predisposition/ susceptibility</li> <li>• (Early) detection/ screening</li> <li>• Diagnosis/staging</li> <li>• Prognosis</li> <li>• Prediction/patient selection</li> <li>• Response assessment</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Single gene, molecule or protein</li> <li>• Profile: molecular, cellular</li> <li>• Tissue typing</li> <li>• Physiological characteristics</li> <li>• Other</li> <li>• Supporting tool (device or test to develop or measure a biomarker)</li> </ul>
Imaging	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risk assessment/ predisposition/ susceptibility</li> <li>• (Early) detection/ screening</li> <li>• Diagnosis/staging</li> <li>• Prognosis</li> <li>• Prediction/patient selection</li> <li>• Response assessment</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• X-ray/Computed tomography (CT)</li> <li>• Magnetic Resonance Imaging (MRI)</li> <li>• Nuclear Imaging (PET and SPECT)</li> <li>• Ultrasound</li> <li>• Spectroscopy</li> <li>• Light (e.g., endoscopy)</li> <li>• Infrared (e.g., near- infrared fluorescence)</li> <li>• Other</li> <li>• Supporting tool (contrast, imaging enhancers, imaging biomarkers, etc.)</li> </ul>

Continued on next page



Continued from next page

Modality	Application	Type
Agents	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapy</li> <li>• Prevention</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Small molecules</li> <li>• Nucleic acids (DNA, RNA, antisense oligonucleotides)</li> <li>• Proteins/peptides (e.g. antibodies, recombinant proteins, therapeutic enzymes)</li> <li>• Hormones</li> <li>• Microorganisms (virus, bacteria)</li> <li>• (Multidrug) resistance</li> <li>• Agent not yet known</li> <li>• Other</li> <li>• Supporting tool (carrier of agent etc.)</li> </ul>
Immune response modifiers	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapy</li> <li>• Prevention</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• (Monoclonal) antibodies</li> <li>• Cytokines (e.g., growth factors, interleukins, chemokines, interferons)</li> <li>• Other immunostimulants/ immunosuppressors</li> <li>• Vaccines</li> <li>• (Adoptive) immune cells</li> <li>• Transplantation</li> <li>• Other</li> <li>• Supporting tool (adjuvant, delivery expression vector, etc.)</li> </ul>
Interventive devices	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapy</li> <li>• Prevention</li> <li>• Non-invasive</li> <li>• Minimally invasive</li> <li>• Invasive</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiation therapy</li> <li>• Cryoablation</li> <li>• Hyperthermia</li> <li>• (e.g., Radiofrequency or Microwave ablation, Interstitial laser thermal therapy, High-intensity focused ultrasound)</li> <li>• Photodynamic therapy (PDT)</li> <li>• Surgery</li> <li>• Other</li> <li>• Supporting tool (imaging modalities, biomarkers etc.)</li> </ul>
Lifestyle, exposure and personal characteristics	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevention (before you are ill/ observation influence behaviour on cancer risk)</li> <li>• Therapy (situation during treatment)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tobacco</li> <li>• Physical activity, body composition and metabolism</li> <li>• Alcohol</li> <li>• Diet and nutrition</li> <li>• Herbs and botanicals</li> <li>• Ethnicity, sex and social environment</li> <li>• Gene/environment interactions</li> <li>• Physiological susceptibility</li> <li>• Precursor lesions</li> <li>• Hormones</li> <li>• Infectious agents</li> <li>• Adverse exposure to contaminants in the air, water and soil (e.g., solar radiation)</li> <li>• Hazardous occupational exposure</li> <li>• Adherence to screening/treatment</li> <li>• Other</li> <li>• Supporting tool</li> </ul>
Quality of life/care	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Side effects of treatment</li> <li>• Quality of life of patients and survivors</li> <li>• (Quality of) care</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Direct/short term side effects</li> <li>• Long term side effects</li> <li>• Quality of life</li> <li>• Social/occupational participation</li> <li>• Psychological care/intervention</li> <li>• Somatic intervention</li> <li>• Needs/care use</li> <li>• Care service/improvement</li> <li>• Self management</li> <li>• Cost effectiveness</li> <li>• Other</li> <li>• Supporting tool</li> </ul>